

ENGLISH ABSTRACT FOR EP 0004952

1 / 1 WPAT - ©Thomson Derwent

Accession Nbr :

1979-67906B [37]

Title :

Spiro-di:hydro-benzofuran-piperidine and pyrrolidine cpds. - useful as analgesics, tranquillisers and intermediates

Derwent Classes :

B02

Additional Words :

CNS DEPRESS

Patent Assignee :

(FARH) AMERICAN HOECHST CO

Inventor(s) :

EFFLAND RC; GARDNER BA; STRUPCZEWS JT

Nbr of Patents :

7

Nbr of Countries :

8

Patent Number :

US4166119 A 19790828 DW1979-37 *

EP---4952 A 19791031 DW1979-44 Eng

DSR: DE FR GB IT

JP54145661 A 19791114 DW1979-51

EP---4952 B 19820407 DW1982-15 Ger

DSR: DE FR GB IT

DE2962426 G 19820519 DW1982-21

CA1132987 A 19821005 DW1982-46

AT7902811 A 19830315 DW1983-15

Priority Details :

1978US-0896622 19780414

Citations :

DE2458176; DE2458177; US2500814; US3959475; US3962259; US3986186; US2500714; US3686186

1.Jnl.Ref

IPC s :

A61K-031/44 C07D-221/00 C07D-307/00 C07D-491/10

Abstract :

US4166119 A

Piperidines and pyrrolidines of formula (I) and their acid-addn. salts are new: (where X is H, NO₂, NH₂, Cl, F, Br or MeO; R is H, 1-6C alkyl, 2-6C alkenyl, hydroxyethyl, 1-6C alkanoyl, (1-6C) alkoxyxoyalyl, (3-7C) cycloalkyl-(1-6C) alkyl, 4-8C cycloalkylcarbonyl, furfuryl, furoyl, 2-7C alkoxy carbonyl, phenoxy carbonyl, N- 2-(3-indolyl)ethyl, indol-3-yloxyalyl, or phenyl-(1-6C) alkanoyl, PhCO, phenyl-(1-6C) alkyl or phenoxy-(1-6C) alkyl, all 4 gps. being opt. substd. by NO₂, NH₂, halogen or MeO; and n is 1 or 2).

(I) are analgesics and are tranquillisers due to their CNS depressant action; they are also intermediates. Dose is 0.05-100 mg./kg. daily.

Manual Codes :

CPI: B06-A01 B12-C05 B12-C10 B12-D01

Update Basic :

1979-37

Update Equivalents :

1979-44; 1979-51; 1982-15; 1982-21; 1982-46; 1983-15



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑩ Veröffentlichungsnummer: **O 004 952**
B1

⑫

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

④5 Veröffentlichungstag der Patentschrift: **07.04.82**
②1 Anmeldenummer: **79101135.6**
②2 Anmeldetag: **12.04.79**

⑤1 Int. Cl.³: **C 07 D 491/107,**
A 61 K 31/40,
A 61 K 31/445
//(C07D491/107, 207/12,
211/46, 307/00)

④4 Spiro-(dihydrobenzofuranpiperidine und -pyrrolidine) und deren Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung für Arzneimittel.

⑩ Priorität: **14.04.78 US 896622**

④3 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
31.10.79 Patentblatt 79/22

④5 Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
07.04.82 Patentblatt 82/14

④6 Benannte Vertragsstaaten:
DE FR GB IT

④8 Entgegenhaltungen:
DE - A - 2 458 176
DE - A - 2 458 177
US - A - 3 686 186
US - A - 2 500 714

Journal of Medicinal Chemistry
Band 19, Nr. 11, 1976
Washington, USA
V. J. BAUER et al. "Synthesis of spiro
[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidines]
as potential central nervous system
agents. 1"
Seiten 1315 bis 1324

⑦3 Patentinhaber: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**
Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt/Main 80 (DE)

⑦2 Erfinder: **Effland, Richard Charles**
Rolling Hills Road 544
Briggewater, N.J. (US)
Erfinder: **Strupczewski, Joseph Thomas**
Garden Lane 8
Flemington, N.J. (US)
Erfinder: **Gardner, Beth Ann**
Calcaterra Drive 7038
San José, California (US)

B1

EP O 004 952

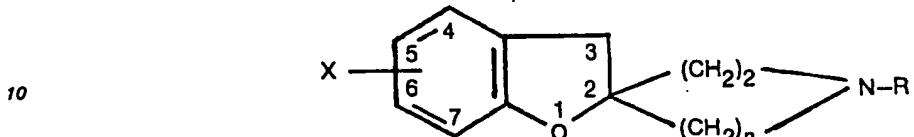
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

0004 952

Spiro[dihydrobenzofuranpiperidine und -pyrrolidine] und deren Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung für Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Spiro[dihydrobenzofuranpiperidine und -pyrrolidine] sowie deren pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze, welche wertvolle Analgetika, Beruhigungsmittel und Zwischenprodukte für deren Herstellung darstellen, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindung als Hauptwirkstoffe enthalten.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben die Formel



worin

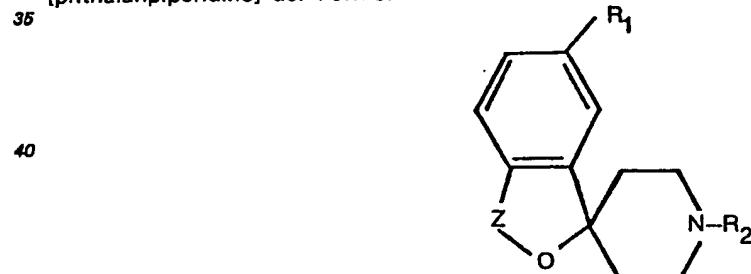
X Wasserstoff, Nitro, Amino, Chlor, Fluor, Brom oder Methoxy,
 15 R Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, Hydroxyäthyl, C₁₋₆-Alkanoyl, C₁₋₆-Alkoxyoxalyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl-C₁₋₆-alkanoyl, Benzoyl, Phenyl-C₁₋₆-alkyl oder Phenoxy-C₁₋₆-alkyl, wobei der Phenylrest jeweils ein oder zweifach mit Nitro, Amino-, Chlor-, Fluor-, Brom- oder Methoxy substituiert sein kann, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonyl, C₁₋₆-Alkoxy carbonyl, Phenoxy carbonyl, Furfuryl, Furoyl, N-[2-(3-indolyläthyl] oder N-(indol-3-yl-oxalyl),
 20 n 1 oder 2

bedeuten.

Falls nicht anders angegeben, bedeuten die Bezeichnungen "Alkyl", "Alkenyl", "Alkanoyl" und "Alkoxy" — allein oder zusammen mit anderen Bezeichnungen wie "Phenyl" oder "Cycloalkyl" — solche Gruppen, die bis zu 6 vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome aufweisen; "Cycloalkyl" bedeutet Cycloalkyl mit 3 bis 7, vorzugsweise 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, und die Bezeichnung "substituiert" — im Hinblick auf "Phenylalkanoyl", "Benzoyl", "Phenylalkyl" oder "Phenoxyalkyl" — steht für einen oder mehrere, vorzugsweise 1 oder 2 Nitro-, Amino-, Chlor-, Fluor-, Brom- oder Methoxy-Substituenten.

Als geeignete Säuren für die Herstellung der pharmazeutisch unbedenklichen sauren Salze gemäß 25 der Erfindung kommen anorganische Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und Perchlorsäuren sowie organische Säuren, beispielsweise Weinsäure, Zitronensäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure und Fumarsäure in Frage.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind bisher noch nicht bekannt. Bisher wurden Spiro-[phthalanpiperidine] der Formel

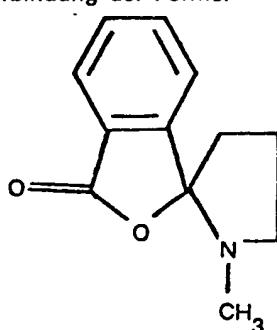


40 in welcher

R₁ Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl,

R₂ Wasserstoff oder Benzyl und

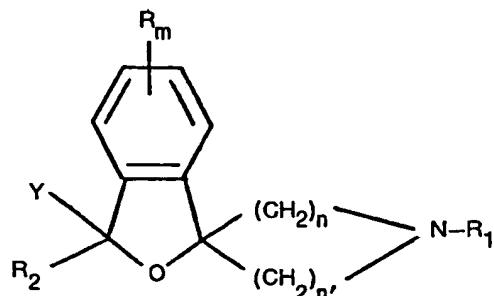
Z —CH₂— oder —CO— bedeuten von W. J. Houlihan et al. in U.S. Patent No. 3 686 186 50 beschrieben, ferner die natürliche Verbindung der Formel



0 004 952

von Y. Inubushi et al. [Chem. and Pharm. Bull (Japan) 12, 749, (1964)], sowie substituierte 1,3-Dihydrospiro-(isobenzofurane) der Formel

5



10

15

worin

R Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy oder Methylendioxy,

R1 Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkylalkyl, Alkenyl, Phenylalkyl, Diphenylalkyl, Diphenylmethoxyalkyl, Alkanoyl, Phenylalkanoyl, Benzoyl, Benzoylalkyl, Phenylhydroxyalkyl, Alkoxy carbonyl, Phenyl oxy-

20 carbonyl oder Cycloalkylcarbonyl,

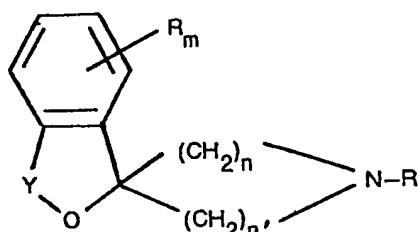
R2 Alkyl oder Phenyl,

Y Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Hydroxy oder Phenyl und

m, n und n' die Zahlen 1 bis 3 bedeuten,
und 1,3-Dihydrospiro-(isobenzofurane) der Formel

25

30



35 in welcher

R Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy oder Methylendioxy,

R1 Alkyl, Cycloalkylalkyl, Phenylalkyl, Diphenylalkyl, Diphenylmethoxyalkyl, Alkanoyl, Phenylalkanoyl, Benzoylalkyl, Phenylhydroxyalkyl oder Cycloalkylcarbonyl,

Y CH2 oder CO,

40 m 1 oder 2 und

n und n' ganze Zahlen von 1 bis 3 bedeuten,

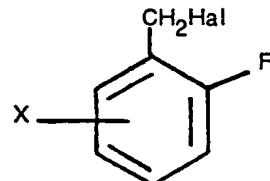
von Victor J. Bauer und Raymond W. Kosley, Jr. in den U.S. Patenten 3 959 475 bzw. 3 962 259.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt gemäß den nachfolgend beschriebenen Reaktionsschritten. Falls nicht anders angegeben, haben X, R und n dieselbe Bedeutung

45 wie oben angegeben.

Ein 2-Fluorbenzylchlorid oder -bromid der Formel

50



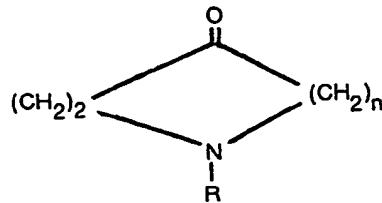
II

55

worin Hal Chlor oder Brom bedeutet, wird in sein Grignard-Reagenz überführt, vorzugsweise unter Verwendung von Äther als Lösungsmittel und einem Jodkristall als Reaktionsinitiator. Das Grignard-Reagenz wird sodann mit einem Cycloazalkanon der Formel

60

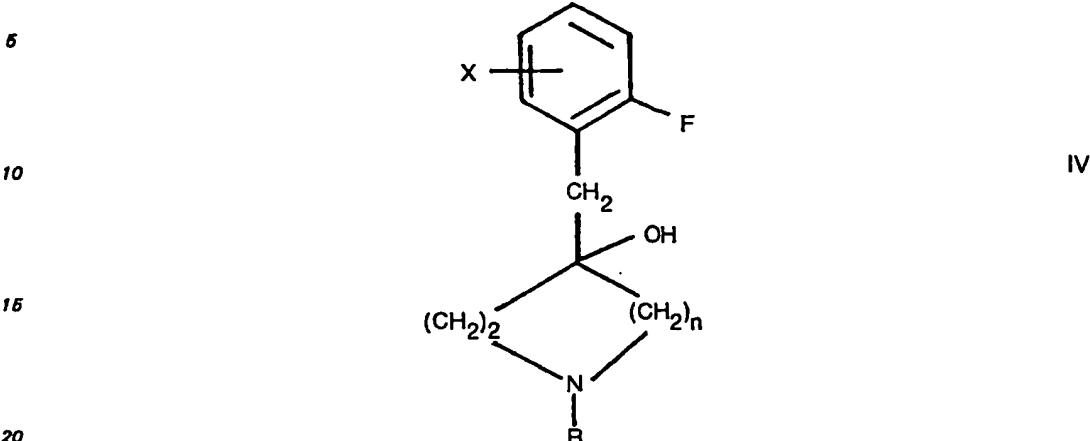
65



III

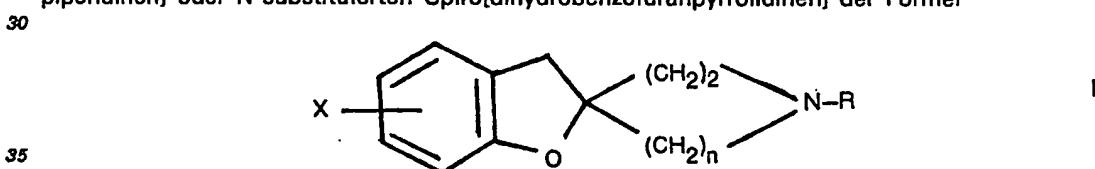
0 004 952

worin R für C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl oder Phenyl-C₁₋₆-alkyl stehen kann, zu Verbindungen der Formel



umgesetzt, welche direkte Vorprodukte der erfindungsgemäßen Verbindungen sind. Verbindungen, die in diese Gruppe von Vorprodukten fallen, sind bereits in "Fluorocompounds Related to the Reversed Esters of Pethidine" von N. J. Harper und A. B. Simonds Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Bd. 1, Nr. 2 (1959) beschrieben worden.

Diese Vorprodukte der Formel IV werden mit einer nicht nucleophilen Base in Gegenwart eines Lösungsmittels bei Temperaturen von 25°C bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt, nämlich N-substituierten Spiro[dihydrobenzofuran-piperidinen] oder N-substituierten Spiro[dihydrobenzofuranpyrrolidinen] der Formel



worin R C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl oder Phenyl-C₁₋₆-alkyl bedeutet. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform werden Natriumhydrid als Base und Dimethylformamid und Benzol als Lösungsmittelgemisch bei Rückflußtemperatur eingesetzt.

40 Eine so hergestellte N-Benzyl-Verbindung der Formel I, worin R Benzyl ist, lässt sich nach geeigneten Methoden zur entsprechenden N-unsubstituierten Verbindung der Formel I, worin R = H ist hydriert. Eine bevorzugte Methode stellt die Hydrierung mit einem Palladium-Kohle-Katalysator dar.

Nach einer anderen Methode zur Herstellung der N-unsubstituierten erfindungsgemäßen Verbindungen kann man eine N-substituierte Verbindung der Formel I, in welcher R C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-

45 Alkenyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl oder Phenyl-C₁₋₆-alkyl bedeutet, mit einem Chlorameisensäure-ester, wie beispielsweise einem Chlorameisensäure-C₁₋₆-alkyl- oder -phenoylester, bei einer Temperatur von 25—125°C in einem Lösungsmittel wie Toluol oder Benzol zur entsprechenden N-C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl- oder N-Phenoxy-carbonyl-Verbindung der Formel I, worin R = CO₂-C₁₋₆-Alkyl oder CO₂-Phenyl ist, umsetzen. Die erhaltene Verbindung kann wiederum unter Rückflußbedingungen mit einer Base wie

50 Natrium- oder Kaliumhydroxid in einem Lösungsmittel wie Wasser oder Äthanol oder mit einer Säure wie Bromwasserstoff in Essigsäure zur entsprechenden N-unsubstituierten Verbindung der Formel I mit R = H umgesetzt werden.

Eine N-unsubstituierte Verbindung der Erfindung kann in bekannter Weise mit einem C₁₋₆-Alkanoylhalogenid oder -anhydrid, einem C₃₋₇-Cycloalkylcarbonylhalogenid, Phenyl-C₁₋₆-alkanoyl-halogenid, Benzoylhalogenid oder -anhydrid, Furoylhalogenid oder -anhydrid oder Äthyloxalylhalogenid zur entsprechenden N-substituierten Verbindung gemäß der Erfindung umgesetzt werden, in welcher R C₁₋₆-Alkanoyl, C₃₋₇-Cycloalkylcarbonyl, Phenyl-C₁₋₆-alkanoyl, Benzoyl, Furoyl oder Äthyloxalyl bedeutet. In dieser Reaktion verwendet man ein Lösungsmittel wie Pyridin oder Chloroform, und gegebenenfalls einen Säurefänger wie Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat oder Triäthylamin. Die 60 Reaktionstemperatur kann von ca. 0°C bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels variieren, wobei unter Rückflußbedingungen gewöhnlich die Umsatzgeschwindigkeit gesteigert wird.

Eine auf diese Weise hergestellte N-substituierte Verbindung kann zur entsprechenden erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, in welcher R C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, Phenyl-C₁₋₆-alkyl oder Furfuryl bedeutet, reduziert werden. Bevorzugte Reduktionsmittel für diesen 65 Schritt sind Diboran, Lithium-Aluminium-Hydrid oder Natrium-bis-(2-methoxyäthoxy)-aluminium-

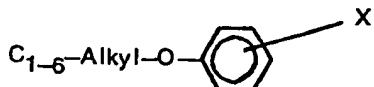
0 004 952

hydrid (VITRIDE^(R)) in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Benzol.

In ähnlicher Weise kann eine N-C₁₋₆-Alkoxyoxalyl-Verbindung der Formel I, die wie oben beschrieben hergestellt wurde, zur entsprechenden Verbindung mit R = Hydroxyäthyl reduziert werden.

5 Eine N-unsubstituierte Verbindung der Formel I läßt sich mit einer Verbindung, die durch die Formel R—Y dargestellt werden kann, in welcher R C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, Phenyl-C₁₋₆-alkyl, Furfuryl, Indol-3-yloxalyl oder

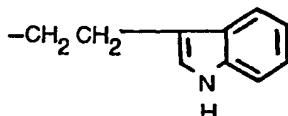
10



und Y Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, bedeuten, zur entsprechenden N-substituierten Verbindung der Formel I umsetzen, in welcher R die oben angegebene Bedeutung hat. Dabei wird die Reaktion in einem Lösungsmittel, z.B. Isopropylalkohol oder Dimethylformamid, bei Raumtemperatur 15 bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Man kann gegebenenfalls einen Säurefänger wie Kaliumcarbonat oder Triäthylamin und einen Reaktionsauslöser wie Kaliumjodid einsetzen.

20 Eine so hergestellte N-(Indol-3-yloxalyl)-Verbindung wird unter Verwendung von Lithium-Aluminium-Hydrid gemäß der vorbeschriebenen Methode zur entsprechenden N-[2-(3-Indolyl)äthyl]-Verbindung der Formel I reduziert, in welcher R den Rest

25



darstellt.

30 Eine erfindungsgemäße Verbindung, in der X Wasserstoff und R C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkanoyl bedeuten und die nach einer der oben angegebenen Methoden hergestellt wurde, läßt sich mit einer Mischung aus konzentrierter Salpetersäure und Eisessig zur entsprechenden Verbindung der Formel I umsetzen, die in 5-Stellung der Ringstruktur durch eine Nitro-Gruppe substituiert ist. Diese Reaktion wird bei einer Temperatur von 25 bis 150°C, vorzugsweise 100°C, durchgeführt.

35 Ferner kann man eine Verbindung der Formel I, in der R C₁₋₆-Alkanoyl bedeutet, zur entsprechenden N-unsubstituierten Verbindung der Formel I, worin R = H ist, hydrolysieren, z.B. mit Hilfe einer starken Säure wie 6n-Salzsäure unter Rückflußbedingungen.

Schließlich kann eine Verbindung der Formel I, in welcher X NO₂ bedeutet, zur entsprechenden Verbindung, worin X Amino ist, katalytisch reduziert werden, z.B. durch Hydrierung unter erhöhtem Druck unter Verwendung eines Raney-Nickel-Katalysators.

40 Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind wertvolle Analgetika auf Grund ihrer Fähigkeit, Schmerzen bei Säugetieren zu lindern. Diese analgetische Wirksamkeit der genannten Verbindungen läßt sich mit dem Phenyl-2-chinon-Strecktest an Mäusen, einem Standardtest für Analgetica [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 95, 729 (1957)] nachweisen. In nachfolgender Tabelle ist die analgetische Wirkung bei subkutaner Verabreichung verschiedener Dosen typischer Vertreter der erfindungsgemäßen Verbindungen als Prozentsatz der Tiere aufgeführt, bei denen das "Sichkrümmen" 45 aufgrund von Schmerzen unterdrückt wird.

Verbindung	Dosis mg/kg	Hemmung in Prozent
50 2,3-Dihydro-1'-methylspiro-[benzofuran-2,4'-piperidin]-hydrochlorid	10	38
2,3-Dihydro-1'-cyclobutylmethyl-spiro-[benzofuran-2,4'-piperidin]-hydrochlorid	1,6	50
55 2,3-Dihydro-1'-(β -phenäthyl)spiro-[benzofuran-2,4'-piperidin]-hydrochlorid	3,3	50
2,3-Dihydro-1'-(β -phenäthyl)spiro-[benzofuran-2,3'-pyrrolidin]-oxalat	9,2	50
60 2,3-Dihydro-1'-5-nitrospiro-[benzofuran-2,4'-piperidin]-hydrochlorid	1,0	68

65 Im Vergleich dazu erzielt man mit den bekannten Analgetika Aspirin und Propoxyphen mit einer Dosis von 60 mg/kg bzw. 28 mg/kg eine Hemmung von 34% bzw. 50%. Daraus geht hervor, daß die Verbindungen gemäß der Erfindung geeignete schmerzlindernde Mittel für Säugetiere sind, wenn sie in

0 004 952

Mengen von 0,05 bis ca. 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind hinsichtlich der analgetischen Wirksamkeit unerwarteterweise auch den 1,3-Dihydrospiro[isobenzofuran]-Derivaten, die in der DE—A 2 458 176 (entspr. dem oben genannten U.S. Patent 3 962 259) beschrieben sind, überlegen. Von diesen

5 Verbindungen sind Dosen von 17,5 bzw. 50 mg/kg notwendig, um eine Schmerz-Hemmung von 50 bzw. 68% zu erzielen.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eignen sich ebenfalls als Tranquillizer aufgrund ihrer Fähigkeit, beruhigend auf das zentrale Nervensystem von Säugetieren einzuwirken, z.B. bei Verabreichung in Tagesdosen von 0,05 bis ca. 100 mg/kg.

10 Weitere erfindungsgemäße Verbindungen sind unter anderem:

2,3-Dihydro-5-aminospiro[benzofuran-2,4'-piperidin];

2,3-Dihydro-1'-cyclohexylmethylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin];

2,3-Dihydro-5-methoxyspiro[benzofuran-2,4'-piperidin];

2,3-Dihydro-5-methoxyspiro[benzofuran-2,3'-pyrrolidin];

15 2,3-Dihydro-5-fluor-1'-n-propylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin];

2,3-Dihydro-6-methoxyspiro[benzofuran-2,3'-pyrrolidin];

2,3-Dihydro-1'-äthylspiro[benzofuran-2,3'-pyrrolidin];

2,3-Dihydro-1'-(trimethoxybenzoyl)spiro[benzofuran-2,3'-pyrrolidin];

2,3-Dihydro-6-bromspiro[benzofuran-2,3'-pyrrolidin];

20 2,3-Dihydro-1'-benzoylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin];

2,3-Dihydro-7-nitrospiro[benzofuran-2,4'-piperidin];

2,3-Dihydro-4-chlorspiro[benzofuran-2,4'-piperidin]; und

2,3-Dihydro-1'-phenoxy carbonylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin];

Wirksame Mengen der erfindungsgemäßen Verbindungen können einem Patienten nach den verschiedenen Methoden, beispielsweise oral in Kapseln- oder Tablettenform, parenteral in Form von sterilen Lösungen oder Suspensionen und in einigen Fällen intravenös in Form von sterilen Lösungen, verabreicht werden. Die Endprodukte selbst sind zwar als frei Basen wirksam, doch kann man sie aus Gründen der Stabilität, einer besseren Kristallisierbarkeit, einer erhöhten Löslichkeit usw. in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Additionssalze formulieren und verabreichen.

30 Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können oral verabreicht werden, z.B. mit einem inertem Verdünnungsmittel oder mit einem eßbaren Träger, in Gelatinekapseln eingeschlossen werden oder zu Tabletten verpreßt werden. Zur peroralen therapeutischen Verabreichung können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Trägerstoffe eingearbeitet werden und in Form von Tabletten, Pastillen, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Sirupen, Oblaten, Kaugummi und dergleichen verabreicht werden.

35 Diese Präparate sollten mindestens 0,5% Wirkstoff enthalten, doch läßt sich dies in Abhängigkeit von der jeweiligen Form variieren. Zweckmäßigerverweise beträgt der Wirkstoffgehalt 4 bis ca. 70% des Einheitsgewichts. Die Wirkstoffmenge sollte so bemessen sein, daß sich eine geeignete Dosis ergibt. Bevorzugte Mittel und Präparate gemäß vorliegender Erfindung werden so zubereitet, daß eine perorale Einzeldosis 1,0—300 mg Wirkstoff enthält.

40 Die Tabletten, Pillen, Kapseln, Pastillen usw. können ferner folgende Bestandteile enthalten: Bindemittel wie mikrokristalline Cellulose, Traganthgummi oder Gelatine; Trägerstoffe wie Stärke oder Milchzucker; Zerfallmittel wie Alginäsäure oder Maisstärke usw.; Schmiermittel wie Magnesiumstearat; Gleitmittel wie kolloides Siliziumdioxid und Süßstoffe wie Rohrzucker oder Saccharin oder Aromastoffe wie Pfefferminz, Methylsalicylat oder Orangenaroma. Ist die Dosiereinheit eine Kapsel, so kann

45 diese neben obigen Stoffen flüssige Träger wie pflanzliche Öle enthalten. Andere Dosiereinheiten können weitere Stoffe enthalten, die die physikalische Form der Dosiereinheit ändern, z.B. Überzüge. So können Tabletten und Pillen mit Zucker, Schellack oder anderen erst im Darm löslichen Überzügen versehen werden. Ein Sirup kann neben den Wirkstoffen Rohrzucker als Süßstoff und gewisse Konservierungsmittel, Farbstoffe und Aromastoffe enthalten. Die bei der Zubereitung dieser verschiedenen Mittel verwendeten Stoffe müssen pharmazeutisch rein und nichttoxisch in den angewendeten Mengen sein.

Zur parenteralen therapeutischen Verabreichung können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in eine Lösung oder Suspension eingearbeitet werden. Die so erhaltenen Präparate sollten mindestens 0,1% Wirkstoff enthalten, doch läßt sich dies zwischen 0,5 und ca. 30%, bezogen auf ihr Gewicht, variieren. Die Wirkstoffmenge in diesen Mitteln sollte so bemessen sein, daß eine geeignete Dosis erhalten wird. Bevorzugte Mittel und Präparate gemäß vorliegender Erfindung werden so hergestellt, daß eine parenterale Einzeldosis 0,5—100 mg Wirkstoff enthält.

Die Lösungen oder Suspensionen können ferner folgende Bestandteile enthalten: ein steriles Verdünnungsmittel wie Aqua pro injectione, eine physikalische Kochsalzlösung, nichtflüchtige Öle, Polyäthylenglykole, Glycerin, Propylenglykol oder andere synthetische Lösungsmittel; antibakteriell wirksame Mittel wie Benzylalkohol oder Methylparabene; Antioxidantien wie Ascorbinsäure oder Natriumbisulfit; Chelatbildner wie Äthylendiamintetraessigsäure; Puffersubstanzen wie Acetate, Citrate oder Phosphate und Mittel zur Einstellung des osmotischen Druckes wie Kochsalz oder Dextrose. Die parenterale Zubereitung kann in Ampullen, Einwegspritzen oder Mehrfachdosisspritzen aus Glas oder

65 Plastik eingeschmolzen werden.

0 004 952

In den nachfolgenden Beispielen wird die Erfindung näher erläutert:

Beispiel 1

a) Ein Gemisch aus 2,7 g Magnesiumspänen in 25 ml Äther, das einen Jodkristall enthält, wird 5 mit einigen Millilitern 2-Fluorbenzylchlorid (in einer Lösung aus 14,5 g 2-Fluorbenzylchlorid in 75 ml Äther) versetzt. Die Reaktion wird durch vorsichtiges Erwärmen mit heißer Luft in Gang gesetzt. Nach Beginn der Reaktion tropft man die restliche 2-Fluorbenzylchlorid-Lösung zu, wobei das Reaktionsgemisch auf Rückflußtemperatur erhitzt wird. Nach beendeter Zugabe röhrt man das Reaktionsgemisch unter Rückfluß weitere 15 Minuten und tropft dann unter starkem Rühren eine Lösung von N-Benzyl-4-piperidon in 75 ml Äther zu. Die erhaltenen Suspension wird bei Zimmertemperatur etwa 2 10 Stunden lang gerührt und dann filtriert. Der Filterkuchen wird sorgfältig mit Äther gewaschen und anschließend durch Röhren mit einer Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die wässrige Mischung wird mit Äther extrahiert, die vereinigten Ätherextrakte werden getrocknet, und der Äther wird sodann entfernt, wobei ein gelblich-grünes Öl zurückbleibt, das destillativ gereinigt wird. Als Rückstand erhält 15 man dabei ein gelbes Öl, das nach einigem Stehen zu den hellgelben festem 1-Benzoyl-4-(2-fluorbenzyl)-4-piperidinol erstarrt.

b) Eine gerührte Suspension aus 1,4 g 50%igen Natriumhydrid in 50 ml Dimethylformamid und 10 ml Benzol wird mit einer Lösung von 6,9 g 1-Benzyl-4-(2-fluorbenzyl)-4-piperidinol in 25 ml 20 Dimethylformamid und 10 ml Benzol versetzt. Die Mischung wird dann bei 110—120°C 5 Stunden lang mit Hilfe eines Luftkühlers erhitzt, um das Benzol verdampfen zu lassen. Daraufhin lässt man das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen, gibt die abgekühlte Mischung auf Eis, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Äther. Die Ätherphase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Man entfernt den Äther aus der getrockneten Lösung, wobei ein Öl zurückbleibt, das beim Stehenlassen zu hellgelben Feststoff erstarrt. Der Feststoff wird in 25 Äther gelöst, und die Lösung mit ätherischem Chlorwasserstoff behandelt, wobei ein Salz in Form eines weißen Feststoffes anfällt, das in Isopropylalkohol zu weißen 2,3-Dihydro-1'-benzylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-hydrochlorid-Kristallen vom Schmelzpunkt 246—247°C umkristallisiert wird.

Analyse:

Berechnet für $C_{19}H_{21}NO \cdot HCl$:
72,24% C; 7,03% H; 4,44% N
Gefunden: 71,95% C; 7,06% H; 4,34% N

Beispiel 2

a) Gemäß Beispiel 1) wird eine 2-Fluorbenzylchloridprobe in ihr Grignardreagenz überführt und dann mit einer N-Benzyl-4-piperidonprobe zu 1-Methyl-4-(2-fluorbenzyl)-4-piperidinol umgesetzt. Schmelzpunkt 93—95°C (nach 2-maligem Umkristallisieren).

b) Eine Lösung von 12,5 g 1-Methyl-4-(2-fluorbenzyl)-4-piperidinol in 50 ml Dimethylformamid und 20 ml Benzol werden bei 120°C zu einer gerührten Suspension von 2,3 g einer 57%igen ölichen 40 Suspension von Natriumhydrid in 110 ml Dimethylformamid und 20 ml Benzol gegeben. Man röhrt das Reaktionsgemisch 84 Stunden bei 120°C und lässt es sodann allmählich auf Zimmertemperatur abkühlen, woraufhin man es in 800 ml Eiswasser gießt und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden getrocknet, bevor der Äther unter Zurückbleiben eines hellgelben Öls verdampft. Das Öl wird in Äther gelöst und mit ätherischem Chlorwasserstoff in sein Hydrochlorid überführt. Das Salz 45 wird zweimal aus einem Äthanol-Äther-Gemisch zu 2,3-Dihydro-1'-methylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 248—250°C umkristallisiert.

Analyse:

Berechnet für $C_{13}H_{17}NO \cdot HCl$:
65,13% C; 7,57% H; 5,84% N; 14,79% Cl.
Gefunden: 64,92% C; 7,51% H; 5,85% N; 14,92% Cl.

Beispiel 3

a) Eine 2-Fluorbenzylchloridprobe wird in ihr Grignard-Reagenz überführt, welches nach der in 55 Beispiel 1a) beschriebenen Methode mit 1-(β -Phenäthyl)-4-piperidon zu 1-(β -Phenäthyl)-4-(2-fluorbenzyl)-4-piperidinol umgesetzt wird. Man löst die freie Base in Äther und behandelt die Lösung mit ätherischem Chlorwasserstoff, wobei man nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol das Salz vom Schmelzpunkt 187—189°C erhält.

b) Eine Lösung von 34,3 g 1-(β -Phenäthyl)-4-(2-fluorbenzyl)-4-piperidinol in 250 ml Dimethylformamid wird zu einer gerührten Suspension von 3,2 g eines 99%igen Natriumhydrids in 250 ml 60 Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei 120°C gerührt, danach lässt man es auf Raumtemperatur abkühlen und gießt es in 750 ml Eiswasser. Das Zweiphasen-Gemisch wird dreimal mit Äther extrahiert, die vereinigten Ätherextrakte werden getrocknet und sodann zu einem hellgelben Öl konzentriert. Man löst das Öl in wenig Äther, wobei es in sein Hydrochlorid, einen weißen Niederschlag, überführt wird. Man sammelt das Salz und fällt es zweimal aus Äthanol zu 2,3- 65

0 004 952

Dihydro - 1' - (β - phenäthyl)spiro[benzofuran - 2,4' - piperidin] - hydrochlorid vom Schmelzpunkt 270—272°C um.

Analyse:

8 Berechnet für $C_{20}H_{23}NO \cdot HCl$:
72,82% C; 7,33% H; 4,24% N; 10,74% Cl.
Gefunden: 72,65% C; 7,46% H; 4,18% N; 10,76% Cl.

Beispiel 4

10 a) Eine Suspension aus 3,4 g Magnesiumspänen in 50 ml Äther, wird mit einem Jodkristall und sodann mit ein paar Millilitern einer Lösung von 20,6 g 2-Fluorbenzylchlorid in 100 ml Äther versetzt. Daraufhin wird die Reaktion durch Erwärmen mit heißer Luft in Gang gesetzt, und während man das Gemisch auf Rückflußtemperatur hält, wird die restliche 2-Fluorbenzylchlorid-Äther-Lösung zugetropft. Nach beendeter Zugabe röhrt man das Gemisch noch eine Stunde unter Rückfluß und fügt dann nacheinander 100 ml Äther sowie tropfenweise unter heftigem Rühren eine Lösung von 25,0 g N-Benzyl-3-pyrrolidon in 100 ml Äther zu. Nach beendeter Zugabe wird die so erhaltene Suspension weitere 2 Stunden am Rückfluß gekocht, weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann gefiltert. Man wäscht den Filterkuchen gründlich mit Äther, woraufhin er durch Einröhren in eine Eis-Ammoniumchloridlösung hydrolysiert wird. Man extrahiert die wässrige Lösung dreimal mit Äther, wäscht die vereinigten Ätherextrakte nacheinander mit Wasser und einer Kochsalz-Lösung und trocknet das Produkt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand bei 135—140°C und einem Druck von 0,1 mmHg destilliert, worauf man ein zähes gelbes Öl erhält, welches beim Stehenlassen erstarrt. Der Feststoff wird zweimal aus einem Äthanol-Wasser-Gemisch zu 1-Benzyl-3-(2-fluorbenzyl)-3-pyrrolidinol vom Schmelzpunkt 75—77°C umkristallisiert.

25 b) 38,1 Gramm in 125 ml Benzol gelöstes 1-Benzyl-4-(2-fluorbenzyl)-3-pyrrolidinol und 125 ml Dimethylformamid werden bei 90°C zu einer gerührten Suspension von 4,7 g Natriumhydrid in 125 ml Benzol und 125 ml Dimethylformamid zugetropft. Nach beendeter Zugabe röhrt man das Gemisch 120 Stunden bei 90°C und lässt es sodann auf Raumtemperatur abkühlen, bevor man es in 1 Liter Eiswasser gießt. Man extrahiert das Zweiphasen-Gemisch mit Äther und trocknet die vereinigten Ätherextrakte, die zu einem dunklen Öl eingedampft werden. Das Öl wird bei einer Temperatur von 170—175°C und einem Druck von 0,1 mmHg destilliert, wobei 24 g eines hellgelben Öls zurückbleiben, das nach einigem Stehen erstarrt. Der Feststoff wird zweimal aus Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei man 2,3-Dihydro-1'-benzylspiro[benzofuran-2,3'-pyrrolidin] vom Schmelzpunkt 43—45°C als Produkt erhält.

35

Analyse:

Berechnet für $C_{18}H_{19}NO$:
81,47% C; 7,22% H; 5,28% N.
Gefunden: 81,59% C; 7,39% H; 5,16% N.

40

Beispiel 5

a) Man überführt eine 4-Chlor-2-fluorbenzylbromidprobe in ihr Grignard-Reagenz, das gemäß Beispiel 4a) mit N-Benzyl-4-piperidon zu 1-Benzyl-4-(4-chlor-2-fluorbenzyl)-4-piperidinol umgesetzt wird. Man destilliert das so erhaltene Produkt bei 175—180°C und einem Druck von 0,18 mmHg und erhält ein orangefarbenes Öl, welches in Äther in sein Hydrochlorid überführt wird. Das Salz wird viermal aus einer Äthylalkohol-Äther-Mischung umkristallisiert, wobei man das gereinigte Salz vom Schmelzpunkt 211,5—213°C erhält.

b) Eine Lösung aus 8,3 g 1-Benzyl-4-(4-chlor-2-fluorbenzyl)-4-piperidinol in 75 ml Benzol wird zu einer bei Raumtemperatur gehaltenen und gerührten Suspension aus 1,5 g Natriumhydrid (50%ige Öl-dispersion) in 100 ml Benzol zugetropft. Nach beendeter Zugabe erhitzt man das Reaktionsgemisch auf Rückflußtemperatur und fügt 35 ml Dimethylformamid hinzu. Danach wird das Gemisch nacheinander 15 Minuten am Rückfluß gekocht, auf Raumtemperatur abgekühlt und durch die tropfenweise Zugabe von 100 ml Wasser verdünnt. Das Reaktionsgemisch wird auf 1 Liter Eiswasser gegeben und dreimal mit Äther extrahiert. Man wäscht die vereinigten Ätherextrakte nacheinander mit einer gesättigten Kochsalzlösung, trocknet sie und entfernt den Äther unter verminderter Druck, wobei ein Öl zurückbleibt. Das Öl wird in Hexan gekocht, das Hexan entfernt, und man erhält ein gelbes Öl, das nach Stehenlassen erstarrt. Man löst das Öl in Äther, wobei es in sein Hydrochlorid überführt wird, welches dreimal aus einer Äthylalkohol-Äther-Mischung umkristallisiert wird und somit das Produkt 2,3-Dihydro - 1' - benzyl - 6 - chlorspiro[benzofuran - 2,4' - piperidin] - hydrochlorid vom Schmelzpunkt 257—259°C ergibt.

55

Analyse:

Berechnet für $C_{19}H_{20}ClNO \cdot HCl$:
65,15% C; 6,04% H; 4,00% N; 20,24% Cl.
Gefunden: 65,01% C; 6,07% H; 4,05% N; 20,11% Cl.

0 004 952

Beispiel 6

a) Man überführt eine 5-Chlor-2-fluorbenzylbromidprobe in ihr Grignard-Reagenz, das gemäß Beispiel 4a) mit N-Benzyl-4-piperidon zu 1-Benzyl-4-(5-chlor-2-fluorbenzyl)-4-piperidinol umgesetzt wird. Man destilliert das Produkt bei 210°C und 0,15 mmHg, wobei ein orangefarbenes Öl zurückbleibt. Man löst das Öl in Äther, wobei es in sein Hydrochlorid überführt wird; es wird dann dreimal aus einem Äthylalkohol-Gemisch umkristallisiert und ergibt das Produkt 1-Benzyl-4-(5-chlor-2-fluorbenzyl)-4-piperidinol-hydrochlorid, Schmelzpunkt 217—219°C.

b) Man behandelt eine 1-Benzyl-4-(5-chlor-2-fluorbenzyl)-4-piperidinolprobe, die freie Base von a), wie in Beispiel 5b) beschrieben und erhält das Salz, 2,3-Dihydro-1'-benzyl-5-chlorspiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-hydrochlorid.

Analyse:

Berechnet für $C_{19}H_{20}ClNO \cdot HCl$:

65,15% C; 6,04% H; 4,00% N; 20,24% Cl.

15 Gefunden: 65,21% C; 6,11% H; 3,98% N; 20,06% Cl.

Beispiel 7

Eine Lösung aus 5,3 g 2,3-Dihydro-1'-benzylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin], der freien Base der Verbindung aus Beispiel 1, in 250 ml Isopropylalkohol wird in einem Schüttelapparat nach Paar unter 20 3,5 atü Wasserstoff bei 65—70°C in Gegenwart von 1 g eines 10%igen Palladium/Kohlenstoff-Katalysators bis zur vollständigen Wasserstoffsaufnahme hydriert. Dann lässt man die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen, filtriert und dampft sie zur Trockne ein, wobei ein weißer Feststoff zurückbleibt. Man löst den Feststoff in einem Benzol-Äther-Gemisch, filtriert die Lösung durch Celite und engt sie wieder ein, wobei man einen weißen Feststoff erhält, der nach Verreiben mit Äther das Produkt 2,3-Dihydrospiro[benzofuran-2,4'-piperidin], Schmelzpunkt 56—58,5°C, ergibt.

Analyse:

Berechnet für $C_{12}H_{15}NO$:

76,14% C; 8,00% H; 7,40% N.

30 Gefunden: 76,05% C; 8,08% H; 7,27% N.

Beispiel 8

Eine Lösung aus 21,4 g 2,3-Dihydro-1'-benzylspiro[benzofuran-2,3'-pyrrolidon], der freien Base der Verbindung aus Beispiel 4, in 250 ml Isopropylalkohol wird unter 3,2 atü Wasserstoff bei 50°C in 35 Gegenwart von 2,0 g eines 10%igen Palladium/Kohlenstoff-Katalysators bis zur vollständigen Wasserstoffsaufnahme hydriert. Dann filtriert man das Reaktionsgemisch und engt es unter verminderterem Druck ein, wobei ein gelbes Öl erhalten wird, das man mit Äther löst und somit in sein Hydrochlorid überführt. Das Salz wird zweimal aus einem Äthylalkohol-Äther-Gemisch umkristallisiert und ergibt das Produkt 2,3-Dihydrospiro[benzofuran-2,3'-pyrrolidin]-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 174—178°C.

40

Analyse:

Berechnet für $C_{11}H_{13}NO \cdot HCl$:

62,23% C; 6,70% H; 6,65% N; 16,83% Cl.

Gefunden: 62,17% C; 6,72% H; 6,58% N; 16,60% Cl.

45

Beispiel 9

Eine gerührte Lösung aus 6,1 g 2,3-Dihydro-1'-benzyl-6-chlorspiro[benzofuran-2,4'-piperidin], der freien Base der Verbindung aus Beispiel 5, und 2,5 g Chlorameisensäure-äthylester in 150 ml Benzol wird 18 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann lässt man die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen, wäscht sie mit Wasser und einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und sodann mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet sie und dampft sie zur Trockne zu einem dunklen Öl, 2,3-Dihydro-6-chlor-1'-äthoxycarbonylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin], ein. Das Öl wird in einem Gemisch aus 50 ml einer 50%igen Kalilauge und 100 ml Äthylalkohol aufgenommen, die erhaltene Mischung wird 18 Stunden am Rückfluß erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt, bevor man dem Äthylalkohol unter verminderterem Druck entfernt. Die verbleibende wässrige Suspension wird mit Äther extrahiert, und die vereinigten Ätherextrakte werden mit 3n Salzsäure gewaschen. Die angesäuerte Reaktionslösung wird mit 6n Natronlauge basisch gestellt und mit Äther extrahiert. Man trocknet die vereinigten Ätherextrakte und engt sie sodann zur Trockne ein, wobei ein rohweißer Feststoff anfällt. Man löst den Feststoff in Äther, wobei er in sein Hydrochlorid überführt wird, welches man zweimal aus Äthylalkohol 55 zu 2,3-Dihydro-6-chlorspiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 281—288°C umkristallisiert.

65

0 004 952

Analyse:

Berechnet für $C_{12}H_{14}ClNO \cdot HCl$:

55,40% C; 5,81% H; 5,38% N; 27,26% Cl.

Gefunden: 55,21% C; 5,86% H; 5,38% N; 27,07% Cl.

5

Beispiel 10

Man behandelt eine Probe von 2,3-Dihydro-1'-benzyl-5-chlorspiro[benzofuran-2,4'-piperidin], der freien Base der Verbindung aus Beispiel 6, gemäß dem Verfahren in Beispiel 9 und erhält das Produkt 2,3-Dihydro-5-chlorspiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-hydrochlorid, Schmelzpunkt 217—218°C. Man erhält dieses Produkt nach dreimaligem Umkristallisieren, zweimal aus Äthylalkohol und danach einmal aus einem Äthylalkohol-Äther-Gemisch.

Analyse:

Berechnet für $C_{12}H_{14}ClNO \cdot HCl$:

15 55,40% C; 5,81% H; 5,38% N; 27,26% Cl.

Gefunden: 55,53% C; 5,84% H; 5,40% N; 27,11% Cl.

Beispiel 11

3,0 Gramm Allylbromid werden zu einem gerührten Gemisch aus 4,0 g 2,3-Dihydrospiro[benzofuran-2,4'-piperidin] aus Beispiel 7, das in 100 ml Isopropylalkohol gelöst wurde, und 13,8 g Kaliumcarbonat zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 6 Stunden bei Rückflußtemperatur gehalten und dann 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch filtriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft, wobei ein hellgelbes Öl zurückbleibt. Das Öl wird in Äther gelöst, wobei es in sein Hydrochlorid, einen weißen Niederschlag, überführt wird. Das Salz wird zweimal aus einem Äthylalkohol-Äther-Gemisch umkristallisiert, wobei 2,3-Dihydro-1'-allylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin]hydrochlorid vom Schmelzpunkt 216—217°C anfällt.

Analyse:

Berechnet für $C_{15}H_{19}NO \cdot HCl$:

30 67,78% C; 7,59% H; 5,27% N; 13,47% Cl.

Gefunden: 67,72% C; 7,65% H; 5,18% N; 13,55% Cl.

Beispiel 12

1,8 Gramm Cyclopropylcarbonylchlorid werden zu einer gerührten Lösung von 0°C aus 3,2 g 2,3-Dihydro-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin] in 50 ml Pyridin zugetropft. Nach beendeter Zugabe röhrt man das Reaktionsgemisch 60 Stunden bei Raumtemperatur und erhitzt es 3 Stunden am Rückfluß. Anschließend lässt man das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen, gibt es auf 500 ml Wasser, stellt mit 20%iger Natronlauge alkalisch und entfernt das Lösungsmittel unter verminderterem Druck. Man verreibt den Rückstand mit 500 ml Wasser, extrahiert zweimal mit Essigsäureäthylester, trocknet die vereinigten Extrakte und entfernt das Lösungsmittel unter verminderterem Druck, wobei ein Feststoff anfällt. Dieser Feststoff wird dreimal aus Wasser umkristallisiert und ergibt 2,3-Dihydro-1'-cyclopropylcarbonylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin] vom Schmelzpunkt 111—113°C in Form von weißen Flocken.

45 Analyse:

Berechnet für $C_{16}H_{19}NO_2$:

74,68% C; 7,44% H; 5,44% N.

Gefunden: 74,57% C; 7,47% H; 5,39% N.

50

Beispiel 13

Eine Lösung aus 3,6 g 4-Chlorphenylacetylchlorid in 10 ml Chloroform wird zu einer gerührten Suspension von 3,1 g 2,3-Dihydrospiro[benzofuran-2,4'-piperidin] aus Beispiel 7 und 7 g Natriumbicarbonat in 40 ml Chloroform zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann 24 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend kühlte man das Gemisch auf Raumtemperatur ab, filtriert es, wäscht es nacheinander mit 3n Salzsäure, einer gesättigten Natriumbicarbonat-Lösung und einer gesättigten Kochsalzlösung und trocknet es, woraufhin es zu einem dunklen Öl eingedampft wird. Man verreibt das Öl viermal mit 75 ml kochendem Hexan. Die kombinierten Verreibungsprodukte werden gesammelt und abgekühlt, wobei ein weißer Niederschlag zurückbleibt, der durch Filtration gesammelt wird. Der Niederschlag wird dreimal aus Hexan umkristallisiert und ergibt das Produkt 2,3-Dihydro-1'-(4-chlorphenylacetyl)spiro[benzofuran-2,4'-piperidin] vom Schmelzpunkt 108—110°C.

65

0 004 952

Analyse:

Berechnet für $C_{20}H_{29}ClNO_2$:

70,27% C; 5,90% H; 4,10% N; 10,37% Cl.

Gefunden: 70,10% C; 5,94% H; 4,23% N; 10,22% Cl.

5

Beispiel 14

Eine gerührte Suspension von 3,5 g 2,3-Dihydrospiro[benzofuran-2,4'-piperidin] aus Beispiel 7 und 7,5 g Natriumbicarbonat in 40 ml Chloroform wird mit einer Lösung aus 4,4 g 4-Methoxyphenyl-acetylchlorid in 10 ml Chloroform umgesetzt und anschließend nach dem in Beispiel 13 beschriebenen.

10 Verfahren behandelt, so daß ein gelbes Öl entsteht. Dieses Öl wird an einer Silicagekolonne mit einem 3%igen Methylalkohol in Chloroform als Eluiermittel chromatographiert, wobei man einen weißen Feststoff erhält, der dreimal aus Hexan umkristallisiert wird und das Produkt 2,3-Dihydro-1'-(4-methoxyphenyl)acetyl]-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin] vom Schmelzpunkt 87—88°C ergibt.

15 Analyse:

Berechnet für $C_{21}H_{23}NO_3$:

74,75% C; 6,87% H; 4,15% N.

Gefunden: 74,62% C; 6,96% H; 4,11% N.

20

Beispiel 15

4,0 Gramm 1-Brom-3-methyl-2-buten in 20 ml Dimethylformamid werden zu einer gerührten Suspension von 5,0 g 2,3-Dihydrospiro[benzofuran-2,4'-piperidin], 10 g Kaliumcarbonat und einigen Gramm Kaliumjodid in 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch nacheinander 2 Stunden am Rückfluß erhitzt, 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und in Wasser gegossen. Man extrahiert das Zweiphasengemisch dreimal

25 mit je 150 ml Äther, danach werden die vereinigten Ätherextrakte getrocknet und mit ätherischer Salzsäure behandelt, wobei ein Niederschlag entsteht. Der Niederschlag wird gesammelt und zweimal aus einem Äethylalkohol-Äther-Gemisch und einmal aus Äethylalkohol umkristallisiert, wobei man das Produkt 2,3-Dihydro-1'-(3-methyl-2-butenoxy)-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 227—229°C erhält.

Analyse:

Berechnet für $C_{17}H_{23}NO \cdot HCl$:

60,49% C; 8,23% H; 4,76% N.

35 Gefunden: 69,57% C; 8,25% H; 4,76% N.

Beispiel 16

3 Milliliter Acetylchlorid in 10 ml Chloroform werden zu einer gerührten Suspension von 6,0 g 2,3-Dihydrospiro[benzofuran-2,4'-piperidin] aus Beispiel 7 und 14,0 g Natriumbicarbonat in 75 ml

40 Chloroform zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, filtriert, nacheinander mit Wasser, verdünnter Salzsäure und einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt, wobei ein Rückstand erhalten wird, der nach Stehenlassen erstarrt. Dieser Feststoff wird zweimal aus Hexan zum Produkt 2,3-Dihydro-1'-acetylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin] vom Schmelzpunkt

45 94—97°C umkristallisiert.

Analyse:

Berechnet für $C_{14}H_{17}NO_2$:

72,70% C; 7,41% H; 6,05% N.

50 Gefunden: 72,85% C; 7,47% H; 6,08% N.

Beispiel 17

Eine Mischung aus 4,2 g Cyclobutylcarbonylchlorid in 10 ml Chloroform wird zu einem gerührten Gemisch aus 6,0 g 2,3-Dihydrospiro[benzofuran-2,4'-piperidin] aus Beispiel 7 und 20,0 g Kaliumcarbonat in 75 ml Chloroform zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch nacheinander 24 Stunden am Rückfluß erhitzt, gekühlt, filtriert und in Wasser eingetragen. Man wäscht das

55 Zweiphasengemisch zuerst mit 3n Salzsäure, dann mit 3n Natronlauge und schließlich mit einer gesättigten Kochsalzlösung, trocknet es, entfernt das Lösungsmittel und erhält dann einen festen Rückstand. Der Rückstand wird zweimal aus einem Benzol-Hexan-Gemisch umkristallisiert, wobei das

60 Produkt 2,3-Dihydro-1'-cyclobutylcarbonylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin] vom Schmelzpunkt 91—93°C entsteht.

65

0 004 952

Analyse:

Berechnet für $C_{17}H_{21}NO_2$:

75,25% C; 7,80% H; 5,16% N.

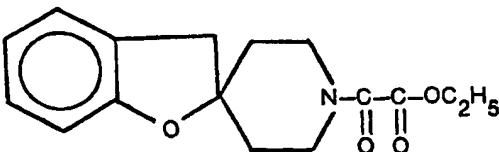
Gefunden: 75,15% C; 7,88% H; 5,14% N.

5

Beispiel 18

Eine Mischung aus 4,7 g Äthyloxalylchlorid in 15 ml Chloroform wird zu einer gerührten Mischung aus 5,0 g 2,3-Dihydrospiro[benzofuran-2,4'-piperidin] aus Beispiel 7 und 10,0 g Natriumbicarbonat in 50 ml Chloroform zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch nacheinander 3 Stunden am Rückfluß erhitzt, 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, filtriert, zuerst mit Wasser, dann mit 3n Salzsäure und schließlich mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung sowie mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt, wobei ein gelbbrauner Feststoff anfällt. Dieser Feststoff wird an einer Silicagelkolonne mit 2% Methylalkohol in Chloroform als Eluiermittel chromatographiert, um das Produkt zu reinigen, welches aus Hexan zu 2,3-Dihydro-1'-äthoxyxalylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin] vom Schmelzpunkt 87—91°C mit der Formel

20



umkristallisiert wird.

25

Analyse:

Berechnet für $C_{16}H_{19}NO_4$:

66,42% C; 6,62% H; 4,84% N.

Gefunden: 66,51% C; 6,60% H; 4,84% N.

30

Beispiel 19

Eine Probe von 5,8 g 2,3-Dihydrospiro[benzofuran-2,4'-piperidin] aus Beispiel 7 wird nach Beispiel 18 mit 4,8 g 2-Furoylchlorid behandelt, wobei ein rohweißer Feststoff entsteht. Dieser Feststoff wird durch dreimaliges Umkristallisieren aus Hexan gereinigt und ergibt das Produkt 2,3-Dihydro-1'-(2-furoyl)-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin] vom Schmelzpunkt 102—103°C.

Analyse:

Berechnet für $C_{17}H_{17}NO_3$:

72,07% C; 6,05% H; 4,94% N.

40 Gefunden: 72,22% C; 6,10% H; 4,91% N.

Beispiel 20

6,0 Gramm 3-Phenoxypropylbromid in 30 ml Dimethylformamid werden zu einer gerührten Mischung aus 5,0 g 2,3-Dihydrospiro[benzofuran-2,4'-piperidin] aus Beispiel 7, 10 g Kaliumcarbonat und 1 g Kaliumjodid zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 3 Stunden am Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und in Wasser eingetragen. Man extrahiert das Zweiphasengemisch mit Äther und wäscht die vereinigten Ätherextrakte mit einer gesättigten Kochsalzlösung, dann trocknet man sie und entfernt das Lösungsmittel, wobei ein gelbbraunes Öl zurückbleibt. Man löst das Öl in Äther, wobei es in sein Hydrochlorid überführt wird. Dieses wird gesammelt und zweimal aus Äethylalkohol umkristallisiert, woraufhin das Produkt 2,3-Dihydro-1'-(3-phenoxypropyl)spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 220—223°C erhalten wird.

Analyse:

Berechnet für $C_{21}H_{25}NO_2 \cdot HCl$:

70,08% C; 7,28% H; 3,89% N.

55 Gefunden: 70,40% C; 7,34% H; 3,82% N.

Beispiel 21

Man behandelt eine gerührte Mischung aus 5,0 g 2,3-Dihydrospiro[benzofuran-2,4'-piperidin] aus Beispiel 7 und 15 g Natriumbicarbonat in 75 ml Chloroform mit einer Mischung aus 8,8 g 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid in 125 ml Chloroform gemäß dem in Beispiel 7 beschriebenen Verfahren und erhält so einen gelbbraunen Feststoff. Dieser Feststoff wird nacheinander aus Äethylalkohol umkristallisiert, an einer Silicagelkolonne mit 2% Methylalkohol in Chloroform als Eluiermittel chromatographiert und aus Äethylalkohol umkristallisiert, so daß sich das Produkt 2,3-Dihydro-1'-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)spiro[benzofuran-2,4'-piperidin] vom Schmelzpunkt 148—150°C ergibt.

Analyse:

Berechnet für $C_{22}H_{25}NO_5$:

68,91% C; 6,57% H; 3,65% N.

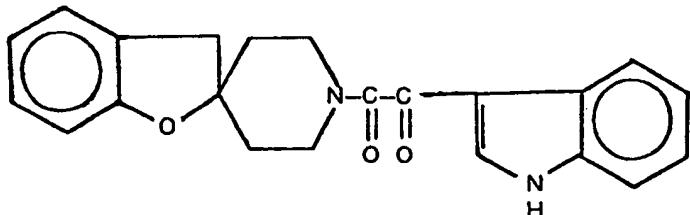
Gefunden: 69,01% C; 6,61% H; 3,54% N.

5

Beispiel 22

6,1 Gramm 1-(Indol-3-glyoxylyl)chlorid werden vorsichtig portionsweise zu einer gerührten Mischung aus 4,0 g 2,3-Dihydrospiro[benzofuran-2,4'-piperidin] aus Beispiel 7 in 75 ml Chloroform und 5,0 g Kaliumcarbonat in 50 ml Wasser gegeben. Nach beendeter Zugabe röhrt man das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur und trennt dann die organische von der wässrigen Phase. Man extrahiert die wässrige Phase mit Chloroform und wäscht die vereinigten Extrakte nacheinander mit Wasser, 3n Salzsäure und einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, dann trocknet man das Gemisch und entfernt das Lösungsmittel, wobei ein Feststoff zurückbleibt. Dieser Feststoff wird an einer Silicagelkolonne mit 2% Methylalkohol in Chloroform als Eluiermittel chromatographiert und dann aus einem Äthylalkohol-Wasser-Gemisch zu 2,3-Dihydro-1'-(indol-3-ylglyoxylyl)spiro[benzofuran-2,4'-piperidin] vom Schmelzpunkt 226—228°C mit der Formel

20



25

umkristallisiert.

Analyse:

Berechnet für $C_{22}H_{20}N_2O_3$:

30 73,32% C; 5,59% H; 7,77% N.

Gefunden: 73,31% C; 5,67% H; 7,87% N.

Beispiel 23

Eine Lösung aus 4,0 g Phenylacetylchlorid in 10 ml Chloroform wird zu einer gerührten Lösung von 4,0 g 2,3-Dihydro-spiro[benzofuran-2,3'-pyrrolidin], der freien Base der Verbindung aus Beispiel 8, und 3 ml Triäthylamin in 40 ml Chloroform zugetropft. Nach beendeter Zugabe röhrt man das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur und 3 Stunden am Rückfluß und läßt es sodann auf Raumtemperatur abkühlen, bevor man es in 100 ml Wasser einträgt. Man sammelt die organische Phase und wäscht sie nacheinander mit verdünnter Säure, verdünnter Base und einer gesättigten Kochsalzlösung und trocknet sie anschließend. Danach wird das Lösungsmittel abgedampft, wobei ein dunkles Öl zurückbleibt, das man an einer Silicagelkolonne mit 5% Methylalkohol in Chloroform als Eluiermittel chromatographiert, woraufhin ein hellgelbes Öl entsteht. Man verreibt dieses Öl mit kochendem Hexan, dekantiert die Flüssigkeit und läßt sie abkühlen, wobei ein Niederschlag erhalten wird. Man sammelt den Niederschlag und kristallisiert ihn zweimal aus Hexan um, um so das Reinform Produkt, 2,3-Dihydro-1'(phenylacetyl)spiro[benzofuran-2,3'-pyrrolidin], vom Schmelzpunkt 98—99°C zu erhalten.

Analyse:

Berechnet für $C_{19}H_{19}NO_2$:

50 77,79% C; 6,53% H; 4,77% N.

Gefunden: 77,55% C; 6,72% H; 4,72% N.

Beispiel 24

Eine Lösung aus 3,2 g 2,3-Dihydro-1'-cyclopropylcarbonylspiro[benzofuran-2,3'-piperidin] aus Beispiel 12 in 75 ml Tetrahydrofuran wird zu einer gerührten Suspension von 0,60 g Lithium-Aluminium-Hydrid in 50 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 4 Stunden am Rückfluß erhitzt und dann 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Lithium-Aluminium-Hydrid wird durch die tropfenweise Zugabe von 75 ml Wasser zerstört, bevor man das Reaktionsgemisch filtriert. Das Filtrat wird zuerst mit Wasser gewaschen und dann mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei ein gelbes Öl zurückbleibt, das man in Äther löst, wobei es in sein Hydrochlorid überführt wird. Dieses Salz wird zweimal aus einem Äthylalkohol-Äthergemisch umkristallisiert, so daß das Produkt 2,3-Dihydro-1'-cyclopropylmethylspiro[benzofuran-2,3'-piperidin]hydrochlorid vom Schmelzpunkt 221—223°C entsteht.

65

0 004 952

Analyse:

Berechnet für $C_{16}H_{21}NO \cdot HCl$:

68,68% C; 7,93% H; 5,01% N; 12,67% Cl.

Gefunden: 68,52% C; 8,03% H; 4,95% N; 12,60% Cl.

5

Beispiel 25

Eine Lösung aus 10 ml VITRIDE in 10 ml Benzol wird zu einer gerührten Lösung aus 4,7 g 2,3-Dihydro-1'-(4-methoxyphenyl)acetyl]spiro[benzofuran-2,4'-piperidin] aus Beispiel 14 in 40 ml Benzol zugetropft. Nach beendeter Zugabe erhitzt man das Reaktionsgemisch am Rückfluß, bis die Reduktion abgeschlossen ist. Danach kühlte man die Mischung in einem Eisbad und fügt tropfenweise 15 ml Wasser und dann 15 ml 6n Natronlauge hinzu. Man extrahiert die wässrige Phase mit 150 ml Benzol, vereinigt den Extrakt mit der organischen Phase, wäscht die gesamte organische Lösung mit einer gesättigten Kochsalzlösung und trocknet sie. Das Lösungsmittel wird abgedampft, wobei ein hellgelbes Öl zurückbleibt, das man in Äther löst, wobei es in sein Hydrochlorid überführt wird. Man sammelt das Salz durch Filtrieren und kristallisiert es zweimal aus Äthylalkohol und danach einmal aus einem Äthylalkohol-Äther-Gemisch um, wobei das Produkt 2,3-Dihydro-1'-(4-methoxy- β -phenäthyl)-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-hydrochlorid von Schmelzpunkt 274—275°C entsteht.

Analyse:

20 Berechnet für $C_{21}H_{25}NO_2 \cdot HCl$:

70,08% C; 7,28% H; 3,89% N; 9,85% Cl.

Gefunden: 69,95% C; 7,41% H; 3,96% N; 9,73% Cl.

Beispiel 26

25 Eine Lösung aus 3,7 g 2,3-Dihydro-1'-(phenylacetyl)spiro[benzofuran-2,3'-pyrrolidin] aus Beispiel 23 in 30 ml Tetrahydrofuran wird zu einer gerührten Suspension von 0,7 g Lithium-Aluminium-Hydrid in 40 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 6 Stunden am Rückfluß erhitzt und dann 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, während man 50 ml Wasser zu tropft, wobei das Reaktionsgemisch in einem Bad aus Eis und Methylalkohol gekühlt wird. Man filtriert das Reaktionsgemisch und dampft das Filtrat zur Trockne ein, wobei ein gelbes Öl zurückbleibt. Das Öl wird an einer Aluminiumoxidkolonne mit Äther als Eluiermittel chromatographiert, wobei man ein Öl erhält, das in Äther gelöst wird, woraufhin man es in sein Oxalat überführt. Das Salz wird gesammelt und dreimal aus Äthylalkohol umkristallisiert, wobei das Produkt 2,3-Dihydro-1'-(β -phenäthyl)-spiro[benzofuran-2,3'-pyrrolidin]-oxalat vom Schmelzpunkt 158—161°C anfällt.

35 Analyse:

Berechnet für $C_{19}H_{21}NO \cdot (CO_2H)_2$:

68,28% C; 6,28% H; 3,79% N.

Gefunden: 68,10% C; 6,43% H; 3,75% N.

40

Beispiel 27

Eine Lösung aus 3,9 g 2,3-Dihydro-1'-acetylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin] aus Beispiel 16 in 50 ml Tetrahydrofuran wird zu einer gerührten Suspension von 0,7 g Lithium-Aluminium-Hydrid in 50 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch zuerst 3 Stunden am Rückfluß erhitzt, dann 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und in einem Eis-Salz-Bad unter der tropfenweise Zugabe von 30 ml Wasser gekühlt. Man filtriert das Reaktionsgemisch und wäscht den Filterkuchen mit Äther. Man trocknet die Ätherlösungen und fügt ätherischen Chlorwasserstoff hinzu, woraufhin ein Niederschlag gebildet wird. Man sammelt den Niederschlag durch Filtrieren der Lösung und kristallisiert ihn zweimal aus einem Äthylalkohol-Äther-Gemisch um, wobei 2,3-Dihydro-1'-äthylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 240—242°C erhalten wird.

Analyse:

Berechnet für $C_{14}H_{19}NO \cdot HCl$:

66,26% C; 7,94% H; 5,52% N.

55 Gefunden: 66,24% C; 7,97% H; 5,51% N.

Beispiel 28

Eine Lösung aus 7,3 g 2,3-Dihydro-1'-(4-chlorophenylacetyl)spiro[benzofuran-2,4'-piperidin] aus Beispiel 13 in 100 ml Tetrahydrofuran wird unter einer Stickstoffatmosphäre zu 40 ml einer gerührten Lösung von Diboran (1,08 molar) in Tetrahydrofuran eingetropft. Nach beendeter Zugabe erhitzt man das Reaktionsgemisch zuerst 2 Stunden am Rückfluß, führt dann 16 Stunden bei Raumtemperatur und tropft 30 ml 6n Salzsäure hinzu. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und stellt die so erhaltene Suspension mit 2n Natronlauge basisch. Man extrahiert die alkaliisierte Mischung mit Chloroform, trocknet die vereinigten Chloroformextrakte und engt sie ein. Der Rückstand wird mit Äther verrieben, wobei ein Niederschlag entsteht, der

0 004 952

zweimal aus einem Äthylalkohol-Wasser-Gemisch zu weißen Nadeln aus 2,3-Dihydro-1'-(4-chlor- β -phenäthyl)spiro[benzofuran-2,4'-piperidin] vom Schmelzpunkt 64—66°C umkristallisiert wird.

Analyse:

5 Berechnet für $C_{20}H_{22}ClNO$:
73,27% C; 6,77% H; 4,27% N.
Gefunden: 73,16% C; 6,71% H; 4,22% N.

Beispiel 29

10 Eine Lösung aus 2,3-Dihydro-1'-cyclobutylcarbonylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin] aus Beispiel 17 in 75 ml Tetrahydrofuran wird zu einer gerührten Suspension von 1,3 g Lithium-Aluminium-Hydrid in 75 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch zuerst 2 Stunden am Rückfluß erhitzt, dann in einem Eisbad gekühlt und 20 ml Wasser zugetropft. Man filtriert das Gemisch und wäscht den Filterkuchen gründlich mit Äther. Das ätherhaltige Waschwasser wird mit dem Filtrat vereinigt, welches dann unter verminderter Druck eingeengt wird, wobei ein schwachgelbes Öl zurückbleibt. Man löst das Öl in Äther, wobei es in sein Hydrochlorid überführt wird. Das Salz wird gesammelt und zweimal aus einem Gemisch aus Äthylalkohol und Äther umkristallisiert, woraufhin das Produkt 2,3-Dihydro-1'-cyclobutylmethylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 226—228°C entsteht.

20

Analyse:

Berechnet für $C_{17}H_{23}NO \cdot HCl$:
69,49% C; 8,23% H; 4,67% N.
Gefunden: 69,25% C; 8,12% H; 4,82% N.

25

Beispiel 30

30 Eine Lösung aus 5,0 g 2,3-Dihydro-1'-äthyoxyalylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin] aus Beispiel 18 in 75 ml Tetrahydrofuran wird unter Stickstoffatmosphäre zu einer gerührten Suspension von 2,2 g Lithium-Aluminium-Hydrid in 50 ml Tetrahydrofuran eingetropft. Nach beendeter Zugabe erhitzt man das Reaktionsgemisch zuerst 3 Stunden am Rückfluß, röhrt 16 Stunden bei Raumtemperatur, kühlt das Gemisch in einem Eisbad und tropft 20 ml Wasser hinzu. Man filtert das Gemisch, wäscht den Filterkuchen gründlich mit Äther und trocknet das Filtrat. Das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck entfernt, wobei ein gelber Feststoff zurückbleibt. Diesen löst man in Äther, wobei er in sein Hydrochlorid überführt wird. Das Salz wird aus einem Äthylalkohol-Äther-Gemisch zu 2,3-Dihydro-1'-(β -hydroxy-äthyl)spiro[benzofuran-2,4'-piperidine]-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 176—178°C umkristallisiert.

Analyse:

Berechnet für $C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$:
62,33% C; 7,47% H; 5,19% N.
40 Gefunden: 62,24% C; 7,56% H; 5,11% N.

Beispiel 31

45 Eine Lösung aus 6,5 g 2,3-Dihydro-1'-(2-furoyl)-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin] aus Beispiel 19 in 75 ml Tetrahydrofuran wird zu einer gerührten Suspension von 1,1 g Lithium-Aluminium-Hydrid in 75 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 3 Stunden am Rückfluß erhitzt, 16 Stunden bei Raumtemperatur geröhrt und in einem Eisbad gekühlt, wobei 20 ml Wasser zugetropft werden. Anschließend filtriert man das Gemisch, wäscht den Filterkuchen mit Äther, trocknet das Filtrat und dampft es unter verminderter Druck zu einem gelben Öl ein, welches dann an einer Aluminiumoxidkolonne mit Äther als Eluiermittel zu einem milchigweißen Öl chromatographiert 50 wird. Man löst dieses Öl in Äther, wobei es in sein Oxalat überführt wird. Das Salz wird gesammelt und zweimal aus Äthylalkohol umkristallisiert, wodurch man das Produkt 2,3-Dihydro-1'-furyl-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-oxalat vom Schmelzpunkt 145—147°C erhält.

Analyse:

55 Berechnet für $C_{17}H_{19}NO_2 \cdot (CO_2H_2)$:
63,50% C; 5,89% H; 3,90% N.
Gefunden: 63,73% C; 5,89% H; 3,82% N.

Beispiel 32

60 Gemäß dem Verfahren aus Beispiel 22 behandelt man eine gerührte Suspension von 1,5 g Lithium-Aluminium-Hydrid in 150 ml Tetrahydrofuran unter einer Stickstoffatmosphäre mit einer Lösung aus 2,3-Dihydro-1'-(indol-3-ylglyoxyloyl)spiro[benzofuran-2,4'-piperidin] aus Beispiel 22 in 75 ml Tetrahydrofuran und erhält so einen gelbbraunen Feststoff. Dieser Feststoff wird nacheinander aus einem Äthylalkohol-Wasser-Gemisch umkristallisiert, an einer Silicagelkolonne mit 2% Methylalkohol 65 in Chloroform als Eluiermittel chromatographiert und aus Äthylalkohol zu 2,3-Dihydro-1'-(2-(3-indolyl)-

0004 952

äthyl]spiro[benzofuran-2,4'-piperidin] vom Schmelzpunkt 167—169°C umkristallisiert.

Analyse:

Berechnet für $C_{22}H_{24}N_2O$:

5 79,48% C; 7,28% H; 8,43% N.
Gefunden: 79,38% C; 7,34% H; 8,45% N.

Beispiel 33

Gemäß dem Verfahren aus Beispiel 27 behandelt man eine gerührte Suspension von 1,0 g Lithium-10 Aluminium-Hydrid in 150 ml Tetrahydrofuran unter einer Stickstoffatmosphäre mit einer Lösung aus 6,0 g 2,3-Dihydro-1'-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)spiro[benzofuran-2,4'-piperidin] aus Beispiel 21 in 50 ml Tetrahydrofuran und erhält auf diese Weise ein hellgelbes Öl. Man löst dieses Öl in Äther, wobei es in sein Hydrochlorid überführt wird. Das Salz wird gesammelt und zweimal aus einem Äthylalkohol-Äther-Gemisch zum Produkt 2,3-Dihydro-1'-(3,4,5-trimethoxybenzyl)spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-15 hydrochlorid. Schmelzpunkt 218—219°C umkristallisiert.

Analyse:

Berechnet für $C_{22}H_{22}NO_4 \cdot HCl$:

20 65,10% C; 6,95% H; 3,45% N.
Gefunden: 64,92% C; 7,01% H; 3,42% N.

Beispiel 34

3,8 Gramm Salpetersäure (Dichte 1,42) in 30 ml Eisessig werden zu einer gerührten Lösung von 4,7 g 2,3-Dihydro-1'-acetylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin] aus Beispiel 16 in 65 ml Eisessig zuge-25 tropft. Nach beendeter Zugabe erhitzt man das Reaktionsgemisch langsam 2 Stunden lang auf 100°C, dann kühlst man ab und gibt es auf 500 ml Wasser. Man extrahiert die verdünnte Mischung mit Chloroform und wäscht die Chloroformextrakte nacheinander mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten Kochsalzlösung und trocknet das Produkt. Das Chloroform wird unter vermindertem Druck entfernt. Man verreibt den Rückstand mit Äther, wobei man einen orangefarbenen30 Niederschlag erhält, der gesammelt und dann zuerst aus einem Athylalkohol-Äther-Gemisch und anschließend aus Äthylalkohol umkristallisiert wird, woraufhin das Produkt 2,3-Dihydro-1'-acetyl-5-nitro-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin] von Schmelzpunkt 149—150°C anfällt.

Analyse:

35 Berechnet für $C_{14}H_{16}N_2O_4$:

60,86% C; 5,84% H; 10,14% N.
Gefunden: 60,83% C; 5,82% H; 10,14% N.

Beispiel 35

40 Eine Lösung aus 3,4 g 2,3-Dihydro-1'-acetyl-5-nitrospiro[benzofuran-2,4'-piperidin] in 150 ml 6n Salzsäure wird 45 Stunden am Rückfluß erhitzt und dann 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. An-schließend extrahiert man das Reaktionsgemisch einmal mit Äther, stellt es mit 6n Natronlauge al-45 kalisch und extrahiert es dreimal mit Äther. Man trocknet die vereinigten Ätherextrakte und entfernt das Lösungsmittel, wobei ein gelber Rückstand verbleibt. Dieser Rückstand wird in Äther gelöst, wobei er in sein Hydrochlorid überführt wird. Man sammelt das Salz, trocknet es und kristallisiert es anschließend zweimal aus Äthylalkohol zu 2,3-Dihydro-5-nitrospiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 265—266°C um.

Analyse:

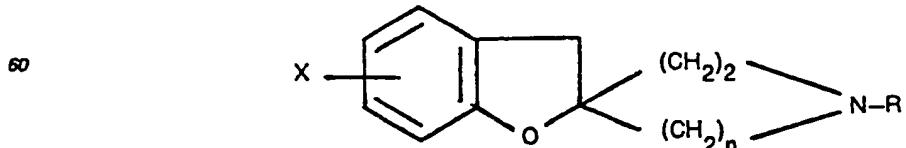
50 Berechnet für $C_{12}H_{14}N_2O_3 \cdot HCl$:

53,24% C; 5,59% H; 10,35% N.
Gefunden: 53,36% C; 5,77% H; 10,28% N.

Patentansprüche

55

1. Verbindungen der Formel



worin

65 X Wasserstoff, Nitro, Amino, Chlor, Fluor, Brom oder Methoxy,

0 004 952

R Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, Hydroxyäthyl, C₁₋₆-Alkanoyl, C₁₋₆-Alkoxyoxalyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl-C₁₋₆-alkanoyl, Benzoyl, Phenyl-C₁₋₆-alkyl oder Phenoxy-C₁₋₆-alkyl, wobei der Phenylrest jeweils ein oder zweifach mit Nitro, Amino-, Chlor, Fluor, Brom oder Methoxy substituiert sein kann, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₇-Cycloalkylcarbonyl, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, Phenoxy carbonyl, Furfuryl Furoyl, N-[2-(3-indolyläthyl] oder N-(indol-3-yl-oxalyl)].

5 n 1 oder 2 bedeuten, sowie deren pharmazeutisch unbedenkliches Säureadditionssalze.

2. 2,3-Dihydro-1'-methylspiro[benzofuran-2' 4'-piperidin] oder dessen pharmazeutisch unbedenkliches Säureadditionssalz.

10 3. 2,3-Dihydro-1'-cyclobutylmethylspiro[benzofuran-2,4'-piperidin] oder dessen pharmazeutisch unbedenkliches Säureadditionssalz.

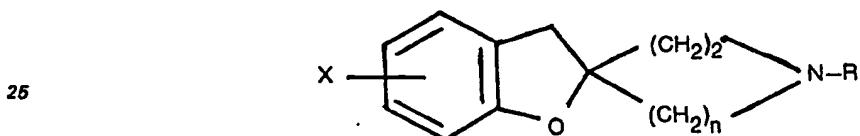
4. 2,3-Dihydro-1'-(β -phenyläthyl)spiro[benzofuran-2,4'-piperidin] oder dessen pharmazeutisch unbedenkliches Säureadditionssalz.

15 5. 2,3-Dihydro-1'-(β -phenäthyl)spiro[benzofuran-2,3'-pyrrolidin] oder dessen pharmazeutisch unbedenkliches Säureadditionssalz.

6. 2,3-Dihydro-5-nitrospiro[benzofuran-2,4'-piperidin] oder dessen pharmazeutisch unbedenkliches Säureadditionssalz.

7. Verbindungen der Formel I zur Verwendung als Arzneimittel.

20 8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I.



worin

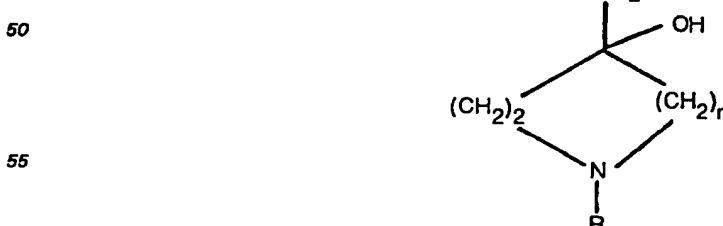
X Wasserstoff, Nitro, Amino, Chlor, Fluor, Brom oder Methoxy,

30 R Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, Hydroxyäthyl, C₁₋₆-Alkanoyl, C₁₋₆-Alkoxyoxalyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenoxy-C₁₋₆-alkanoyl, Benzoyl, Phenyl-C₁₋₆-alkyl oder Phenoxy-C₁₋₆-alkyl, wobei der Phenylrest jeweils ein oder zweifach mit Nitro, Amino-, Chlor, Fluor, Brom oder Methoxy substituiert sein kann, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₇-Cycloalkylcarbonyl, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, Phenoxy carbonyl, Furfuryl Furoyl, N-[2-(3-indolyläthyl] oder N-(indol-3-yl-oxalyl),

35 n 1 oder 2 bedeuten, sowie von deren pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel

40



60 in welcher X die oben angegebene Bedeutung hat und R C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl oder Phenyl-C₁₋₆-alkyl bedeutet, in Gegenwart eines Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen 25°C und der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches mit einer nicht nucleophilen Base zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt, in der X und n die zur Formel I und R die zur Formel IV angegebenen Bedeutungen haben und

65 b) gegebenenfalls die so erhaltende Verbindung mit einem Chlorameisensäurealkylester oder einem Chlorameisensäurephenylester zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt, in welcher X und n die

oben angegebenen Bedeutungen haben und R C_{1-6} -Alkoxy carbonyl oder Phenoxy carbonyl bedeutet und

c) gegebenenfalls die so erhaltene Verbindung mit einer Base oder einer Säure zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, in welcher X und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und R Wasserstoff bedeutet,

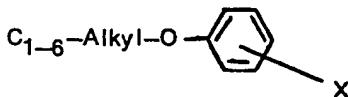
5 d) gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I, in welcher X und n die oben angegebene Bedeutung haben und R Benzyl bedeutet, zu einer Verbindung der Formel I, in welcher R Wasserstoff ist, hydriert und

10 e) gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I, worin X und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und R Wasserstoff ist, mit einem C_{1-6} -Alkanoylhalogenid oder -anhydrid, einem C_{3-7} -Cycloalkylcarbonylhalogenid, einem Phenyl- C_{1-6} -alkanoylhalogenid, einem Benzoylhalogenid oder -anhydrid, einem Furoylhalogenid oder -anhydrid oder einem C_{1-6} -Alkoxyoxalylhalogenid zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, in welcher X und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und R C_{1-6} -Alkanoyl, C_{3-7} -Cycloalkylcarbonyl, Phenyl- C_{1-6} -alkanoyl, Benzoyl, Furoyl oder C_{1-6} -Alkoxyoxalyl bedeutet,

15 f) gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I, worin X und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und R C_{1-6} -Alkanoyl, C_{1-6} -Alkoxyoxalyl, C_{3-7} -Cycloalkylcarbonyl, Phenyl- C_{1-6} -alkanoyl, Furoyl oder Indol-3-yl oxalyl ist, zu einer Verbindung der Formel I reduziert, in welcher R C_{1-6} -Alkyl, Hydroxyäthyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, Phenyl- C_{1-6} -alkyl, Furfuryl oder 2-(Indol-3-yl)äthyl bedeutet,

20 g) gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I, worin X und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und R Wasserstoff ist, mit einer Verbindung der Formel R—Y, worin R C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, Phenyl- C_{1-6} -alkyl, Furfuryl, Indol-3-yl oxalyl oder

25



30 und Y ein Halogen bedeutet, zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, in welcher R die oben angegebene Bedeutung hat,

35 h) gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I, in der R C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-6} -Alkanoyl bedeutet, n die oben angegebene Bedeutung hat und X Wasserstoff ist, nach üblichen Methoden nitriert zu einer Verbindung der Formel I, in welcher X die Nitro-Gruppe darstellt und

i) gegebenenfalls die so erhaltene Verbindung der Formel I zu einer Verbindung der Formel I, in der R C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-6} -Alkanoyl bedeutet, n die oben angegebene Bedeutung hat und X die Amino-Gruppe ist, katalytisch reduziert und

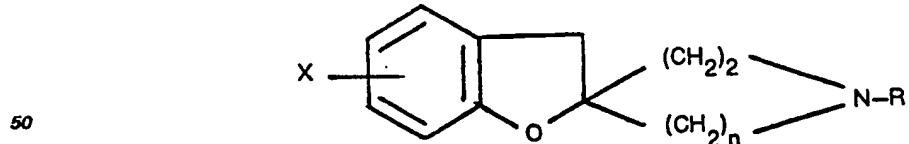
40 k) gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I, in welcher R C_{1-6} -Alkanoyl ist und X und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, zu einer N-unsubstituierten Verbindung der Formel I hydrolysiert.

40

Revendications

1. Composés répondant à la formule:

45



dans laquelle:

X désigne l'hydrogène, un groupe nitro, amino, chloro, fluoro, bromo ou méthoxy,

55 R désigne l'hydrogène, un groupe alcoyle en C_{1-6} , alcényle en C_{2-6} , hydroxyéthyle, alcanoyle en C_{1-6} (alcoxy en C_{1-6}) oxalyle, un groupe phényl-(alcanoyle en C_{1-6}), benzoyle, phényl-(alcoyle en C_{1-6}) ou phenoxy(alcoyle en C_{1-6}) non substitué ou substitué, le radical phényle pouvant à chaque fois être substitué une ou deux fois par un groupe nitro, amino, chloro, fluoro, bromo ou méthoxy, un groupe (cyclo-
alcoyl en C_{3-7})-(alcoyle en C_{1-6}), (cycloalcoyle en C_{3-7}) carbonyle, (alcoxy en C_{1-6}) carbonyle, phenoxy-
carbonyle, furfuryle, furoyle, N-[2-(3-indolyléthyle)] ou N-(indol-3-yl-oxalyle),

60 n est égal à 1 ou 2,

ainsi que leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

2. 2,3-dihydro-1'-méthylspiro[benzofurane-2,4'-pipéridine] ou ses sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

3. 2,3-dihydro-1'-cyclobutylméthylspiro[benzofurane-2,4'-pipéridine] ou ses sels d'addition 65 avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

4. 2,3-dihydro-1'-(β -phényléthyl)spiro[benzofuranne-2,4'-pipéridine] ou ses sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

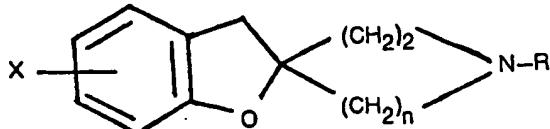
5. 2,3-dihydro-1'-(β -phénéthyl)spiro[benzofuranne-2,3'-pyrrolidine] ou ses sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

5. 2,3-dihydro-5-nitrospiro[benzofuranne-2,4'-pipéridine] ou ses sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

7. Composés répondant à la formule I, destinés à être utilisés comme médicaments.

8. Procédé de préparation de composés répondant à la formule I:

10



15 dans laquelle:

X désigne l'hydrogène, un groupe nitro, amino, chloro, fluoro, bromo ou méthoxy, R désigne l'hydrogène, un groupe alcoyle en C₁₋₆, alcényle en C₂₋₆, hydroxyéthyle, alcanoyle en C₁₋₆, (alcoxy en C₁₋₆) oxalyle, phényl-(alcanoyle en C₁₋₆), benzoyle, phényl-(alcoyle en C₁₋₆) ou phénoxy-(alcoyle en C₁₋₆) substitué ou non substitué, le radical phényle pouvant à

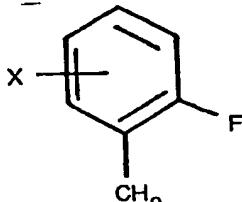
20 chaque fois être substitué une ou deux fois par un groupe nitro, amino, chloro, fluoro, bromo ou méthoxy, un groupe (cycloalcoyl en C₃₋₇)-(alcoyle en C₁₋₆), (cycloalcoyle en C₃₋₇) carbonyle, (alcoxy en C₁₋₆)-carbonyle, phénoxy-carbonyle, furfuryle, furoyle, N-[2-(3-indolyléthyle)] ou N-(indol-3-yle-oxalyle), n est égal à 1 ou 2,

ainsi que leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce

25 qu'on fait réagir

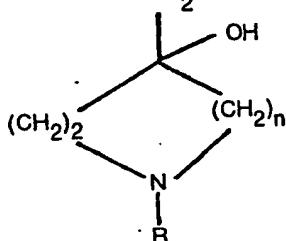
a) un composé répondant à la formule:

30



IV

35



45

dans laquelle X a la signification indiquée ci-dessus, et R désigne un groupe alcoyle en C₁₋₆, acényle en C₂₋₆, (cycloalcoyl en C₃₋₇)-(alcoyle en C₁₋₆), ou phényl-(alcoyle en C₁₋₆), en présence d'un solvant, à une température comprise entre 25°C et la température de reflux du mélange réactionnel, avec une base non nucléophile, pour donner un composé répondant à la formule I, dans laquelle X et n ont les significations indiquées à propos de la formule I, et R a la signification indiquée à propos de la formule IV, et

b) on fait réagir le cas échéant le composé ainsi obtenu avec un chloroformiate d'alcoyle ou avec un chloroformiate de phényle pour donner un composé répondant à la formule I, dans laquelle X et n ont les significations indiquées ci-dessus, et R désigne un groupe (alcoxy en C₁₋₆) carbonyle ou phénoxy-carbonyle, et

c) on fait réagir le cas échéant le composé ainsi obtenu avec une base ou un acide pour donner un composé répondant à la formule I, dans laquelle X et n ont les significations indiquées ci-dessus, et R désigne l'hydrogène, et

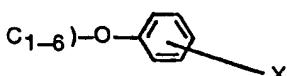
d) on hydrogène le cas échéant un composé répondant à la formule I, dans laquelle X et n ont les significations indiquées ci-dessus, et R désigne un groupe benzyle, pour donner un composé répondant à la formule I, dans laquelle R est l'hydrogène et,

e) on fait réagir le cas échéant un composé répondant à la formule I, dans laquelle X et n ont les significations indiquées ci-dessus, et R est l'hydrogène, avec un halogénure ou un anhydride d'alcanoyle en C₁₋₆, un halogénure de (cycloalcoyl en C₃₋₇) carbonyle, un halogénure de phényl-(alcanoyle en C₁₋₆), un halogénure ou un anhydride de benzoyle, un halogénure ou un anhydride

65

de furoyle, ou un halogénure d'(alcoxy en C_{1-6})oxalyle, pour donner un composé répondant à la formule I, dans laquelle X et n ont les significations indiquées ci-dessus, et R désigne un groupe alcanoyle en C_{1-6} , (cycloalcoyl en C_{3-7})-carbonyle, phényl-(alcanoyle en C_{1-6}), benzoyle, furoyle, ou (alcoxy en C_{1-6})oxalyle,

5 f) on réduit les cas échéant un composé répondant à la formule I, dans laquelle X et n ont les significations indiquées ci-dessus, et R désigne un groupe alcanoyle en C_{1-6} , (alcoxy en C_{1-6})oxalyle, (cycloalcoyle en C_{3-7})-carbonyle, phényl-alcanoyle en C_{1-6} , furoyle ou indol-3-yloxalyle, pour donner un composé répondant à la formule I, dans laquelle R désigne un groupe alcoyle en C_{1-6} , un groupe hydroxyéthyle, un groupe (cycloalcoyl en C_{3-7})-(alcoyle en C_{1-6}), un groupe phényl-(alcoyle en C_{1-6}), un groupe furfuryle ou un groupe 2-(indol-3-yl)éthyle,
10 g) on fait réagir le cas échéant un composé répondant à la formule I, dans laquelle X et n ont les significations indiquées ci-dessus, et R est l'hydrogène, avec un composé répondant à la formule R—Y, dans laquelle R désigne un groupe alcoyle en C_{1-6} , alcényle en C_{2-6} , phényle-(alcoyle en C_{1-6}), furfuryle indol-3-yloxalyle ou (alcoyl en
15

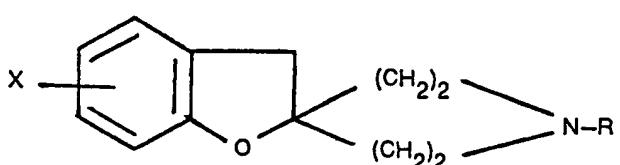


20 et Y désigne un halogène, pour donner un composé répondant à la formule I, dans laquelle R a la signification indiquée ci-dessus, et

h) on effectue la cas échéant une nitration d'un composé répondant à la formule I, dans laquelle R désigne un groupe alcoyle en C_{1-6} , ou alcanoyle en C_{1-6} , n a la signification indiquée ci-dessus, et X est l'hydrogène, par les procédés habituels, pour donner un composé répondant à la formule I, dans laquelle X représente le groupe nitro, et
25 i) on réduit catalytiquement le cas échéant le composé répondant à la formule I ainsi obtenu pour donner un composé répondant à la formule I dans laquelle R désigne un groupe alcoyle en C_{1-6} ou alcanoyle en C_{1-6} , n a la signification indiquée ci-dessus, et X est le groupe amino, et
30 k) on hydrolyse le cas échéant un composé répondant à la formule I, dans laquelle R est un groupe alcanoyle en C_{1-6} , et X et n ont les significations indiquées ci-dessus, pour donner un composé N-non substitué répondant à la formule I.

Claims

36 1. A compound of the formula



40 45 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof in which X is hydrogen, nitro, amino, chlorine, fluorine, bromine or methoxy; R is hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, hydroxyethyl, C_{1-6} -alkanoyl, C_{1-6} -alkoxyoxalyl, unsubstituted or substituted phenyl- C_{1-6} -alkanoyl, benzoyl, phenyl- C_{1-6} -alkyl, or phenoxy- C_{1-6} -alkyl wherein the phenyl may be substituted once or twice by nitro, amino, chlorine, fluorine, bromine or methoxy, C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -cycloalkylcarbonyl, C_{1-6} -alkoxycarbonyl, phenoxy carbonyl, furfuryl, furoyl, N-[2-(3-indolyl)ethyl] or N-(indol-3-yloxalyl); and n is the integer 1 or 2.

50 55 2. 2,3-Dihydro-1'-methylspiro[benzofuran-2,4'-piperidine] or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

3. 2,3-Dihydro-1'-cyclobutylmethylspiro[benzofuran-2,4'-piperidine] or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

4. 2,3-Dihydro-1'-(β -phenylethyl)spiro[benzofuran-2,4'-piperidine] or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

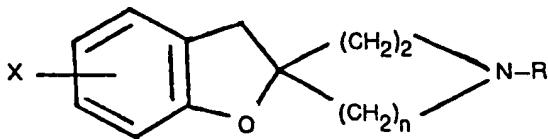
5. 2,3-Dihydro-1'-(β -phenylethyl)spiro[benzofuran-2,3'-pyrrolidine] or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

6. 2,3-Dihydro-5-nitrospiro[benzofuran-2,4'-piperidine] or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

7. Compounds of the formula I for the use as medicaments.

8. A method of preparing a compound of the formula I

5



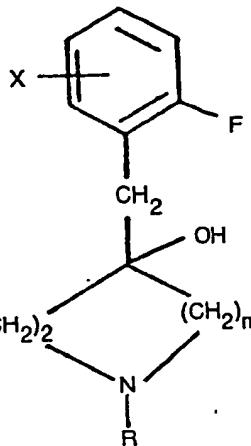
(I)

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof in which X is hydrogen, nitro, amino, chlorine, fluorine, bromine or methoxy; R is hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, hydroxyethyl, C_{1-6} -alkanoyl, C_{1-6} -alkoxyoxalyl, unsubstituted or substituted phenyl- C_{1-6} -alkanoyl, benzoyl, phenyl- C_{1-6} -alkyl, or phenoxy- C_{1-6} -alkyl wherein the phenyl may be substituted once or twice by nitro, amino, chlorine, fluorine, bromine or methoxy, C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -cycloalkylcarbonyl, C_{1-6} -alkoxycarbonyl, phenoxy carbonyl, furfuryl, furoyl, N-[2-(3-indolyl)ethyl] or N-(indol-3-yl oxalyl); and n is the integer 1 or 2 which comprises

a) reacting a compound of the formula

15

20



IV

25

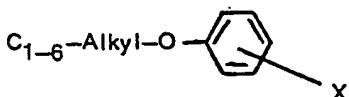
30

35

in which X is as defined above and R is C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl or phenyl- C_{1-6} -alkyl with a non-nucleophilic base in the presence of a solvent at a temperature of from 25°C to the reflux point of the reaction mixture, to provide a compound of the formula I in which X and n are as defined above and R is as defined in formula IV above, and

- b) optionally treating the so-obtained compound with an alkylchloroformate or a phenylchloroformate to provide a compound of the formula I in which X and n are as defined above and R is C_{1-6} -alkoxycarbonyl or phenoxy carbonyl and,
- c) optionally reacting the so-obtained compound with a base or an acid to provide a compound of the formula I in which X and n are as defined above and R is hydrogen,
- d) optionally hydrogenating a compound of the formula I in which X and n are as defined above and R is benzyl to provide a compound of the formula I in which R is hydrogen, and
- e) optionally reacting a compound of the formula I in which X and n are as defined above, and R is hydrogen, with a C_{1-6} -alkanoyl-halide or -anhydride, C_{3-7} -cycloalkylcarbonyl-halide, phenyl- C_{1-6} -alkanoyl halide, benzoyl-halide or -anhydride, furoyl-halide or -anhydride or C_{1-6} -alkoxyoxalyl halide to provide a compound of the formula I in which x and n are as defined above and R is C_{1-6} -alkanoyl, C_{3-7} -cyclo carbonyl, phenyl- C_{1-6} -alkanoyl, benzoyl, furoyl or C_{1-6} -alkoxyoxalyl, and
- f) optionally reducing a compound of the formula I in which X and n are as defined above and R is C_{1-6} -alkanoyl, C_{1-6} -alkoxyoxalyl, C_{3-7} -cycloalkylcarbonyl, phenyl- C_{1-6} -alkanoyl, furoyl or indol-3-yl oxalyl to provide a compound of the formula I in which R is C_{1-6} -alkyl, hydroxyethyl, C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, phenyl- C_{1-6} -alkyl, furfuryl or 2-(indol-3-yl)ethyl, or
- g) optionally reacting a compound of the formula I in which X and n are as defined above and R is hydrogen with a compound of the formula R—Y in which R is C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, phenyl- C_{1-6} -alkyl, furfuryl, indol-3-yl oxalyl or

60



- h) and Y is a halogen to provide a compound of the formula I in which R is as defined above, and 'optionally treating a compound of the formula I in which R is C_{1-6} -alkyl or C_{1-6} -alkanoyl, n is as defined above and x is hydrogen according to usual methods to provide a compound of the

0 004 952

- i) formula I in which X is the nitro group and
optionally catalytically reducing the so-obtained compound of the formula I to provide a compound of the formula I in which R is C₁₋₆-alkyl or C₁₋₆-alkanoyl, n is as defined above and X is the amino group, and
- 5 k) optionally subjecting a compound of the formula I in which R is C₁₋₆-alkanoyl and X and n are as defined above to hydrolysis to provide an N-unsubstituted compound of the formula I.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65